

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. September 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/089944 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B01L 3/00**,
G01N 33/53

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2004/002533

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. November 2004 (17.11.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 013 161.9 17. März 2004 (17.03.2004) DE

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(71) Anmelder und
(72) Erfinder: GÖTZEN, Reiner [DE/DE]; Dorfstrasse 68,
47239 Duisburg (DE).

(74) Anwalt: RÖTHER, Peter; Vor dem Tore 16a, 47279
Duisburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MICROFLUIDIC CHIP

(54) Bezeichnung: MIKROFLUIDIK-CHIP

(57) Abstract: The invention relates to a microfluidic chip for biological, chemical and medical analysis. Cavities and channels, which connect these cavities to one another and which transport, based on the capillary effect, liquids required for carrying out analysis and synthesis, are arranged inside said microfluidic chip. At least one of the cavities is a reaction chamber. The microfluidic chip is characterized by having a layered construction made of light-curing hydrophilic plastic material based on a 3-D layer model and by having a covering layer made of a hydrophobic material. In the layered body made of hydrophilic material, channels that come from different cavities and do not intersect lead to the at least one reaction chamber.

(57) Zusammenfassung: Der erfindungsgemäße Mikrofluidik-Chip für biologische, chemische und medizinische Analytik, in dem Kavitäten und diese Kavitäten miteinander verbindende, für die Analyse und Synthese benötigte Flüssigkeiten aufgrund des Kapillareffekts transportierende Kanäle angeordnet sind, wobei mindestens eine dieser Kavitäten eine Reaktionskammer ist, ist gekennzeichnet durch einen schichtweisen Aufbau aus lichtaushärtem hydrophilen Kunststoffmaterial anhand eines 3-D-Schichtmodells und eine Abdeckschicht aus einem hydrophoben Material, wobei in dem aus hydrophilem Material aufgebauten Schichtkörper aus verschiedenen Kavitäten kommende, kreuzungsfrei verlaufende Kanäle in der mindestens einen Reaktionskammer münden.

WO 2005/089944 A2

Mikrofluidik-Chip

Die Erfindung betrifft einen Mikrofluidik-Chip für biologische, chemische und medizinische Analytik und Synthese, in dem Kavitäten und diese Kavitäten miteinander verbindende, für die Analyse benötigte Flüssigkeiten aufgrund des Kapillareffekts transportierende Kanäle angeordnet sind, wobei mindestens eine dieser Kavitäten eine Reaktionskammer ist.

Mikrofluidische Bauteile nutzen kapillare, hydrophile und hydrophobe Kräfte, um flüssige Stoffe ohne Pumpen in einem System bewegen zu können. Dazu sind Verzweiger und Mischer notwendig. Bei den heute bestehenden Systemen gibt es jedoch keine Möglichkeit, zwei Flüssigkeitsströme auf einem Fluidik-Chip sich kreuzen zu lassen, ohne dass eine Vermischung stattfindet.

Bei den in Rede stehenden Chips muss jedoch beispielsweise eine zu untersuchende Flüssigkeit (Blut) erst in einer Reaktionskammer mit einer Analyseflüssigkeit zusammengebracht

werden, um anhand der zu beobachtenden Reaktion Aussagen über den zu untersuchenden Stoff machen zu können.

Der Mikrofluidik-Chip muss daher so aufgebaut sein, dass die die Flüssigkeit transportierenden Kanäle sowie die Kavitäten, aus denen die Flüssigkeiten transportiert werden vollkommen getrennt voneinander sind.

Das ist auf einfache Weise möglich, wenn der Chip auf eine Weise hergestellt werden kann, die auch Hinterschnitte möglich macht.

Daher löst die Erfindung die ihr zugrundeliegende Aufgabe durch einen schichtweisen Aufbau aus lichtaushärtendem hydrophilem Kunststoffmaterial anhand eines 3-D-Schichtmodells und eine Abdecksschicht aus einem hydrophoben Material, wobei in dem aus hydrophilem Material aufgebauten Schichtkörper aus verschiedenen Kavitäten kommende, kreuzungsfrei verlaufende Kanäle in der mindestens einen Reaktionskammer münden.

Dieser schichtweise Aufbau ist eine bekannte generative Technologie, bei der beispielsweise zwischen zwei Platten eine lichtaushärtende Flüssigkeit aufgrund ihrer Oberflächenspannung gehalten wird. Eine dieser Platten ist durchlässig für elektromagnetische Wellen. Beschrieben wird das Verfahren in der DE-PS 44 20 996.

Das Modell des zu erstellenden Körpers ist beispielsweise in einem Computer ebenfalls in virtuellen Schichten gespeichert, die nach und nach abgerufen werden und durch schichtweises Auseinanderfahren der beiden Platten und Nachströmen frischen Materials extrem dünne Schichten erzeugt werden können, die es ermöglichen, dass extrem genau und extrem kleine Strukturen erzeugt werden können, wie z.B. die Kavitäten, die Kanäle sowie

auch Kavitäten, die durch Stege teilweise überbrückt werden. Auf diese Weise ist es möglich, dass zum einen die Kavitäten streng voneinander getrennt sind und zum anderen ebenfalls die die verschiedenen Flüssigkeiten transportierenden Kanäle.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, dass in dem Chip eine zentrale, von der hydrophoben Schicht abgedeckte Kavität generiert ist, die von einer ringförmig ausgebildeten Kavität umgeben ist, die ebenfalls von der hydrophoben Schicht abgedeckte, durch Stege voneinander getrennte Öffnungen aufweist, von denen jeweils ein Kanal zu einer der Öffnung zugeordneten Reaktionskammer, welche mit anderen sternförmig um die zentrale Kavität und um die Ringkavität angeordnet ist, führt, während von der zentralen Kavität in der Oberfläche der Stege geführte, die Ringkavität überbrückende Kanäle zur jeweils zugeordneten Reaktionskammer führen, wobei die von der Ringkavität sowie von der zentralen Kavität abgehenden Kanäle in senkrecht in den Wandungen der Kavitäten aufsteigende, zum Innenraum der Kavitäten hin offene Rinnen übergehen.

Dabei bietet die angewandte Methode des generativen bzw. schichtweisen Aufbaus die Gewähr, dass die Kanten der Kanäle an den Stellen, wo sie aus der Horizontalen in die Vertikale übergehen, extrem scharf ausgeführt werden können, so daß bei dem hydrophilen Material der Kapillareffekt sehr ausgeprägt ist.

Gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel der Erfindung ist vorgesehen, dass die senkrecht in den Wandungen angeordneten Kanäle an ihrem kavitätsbodenseitigen Ende mit der Bodenfläche einen spitzen Winkel bilden.

D.h., dass an dieser Stelle der senkrecht nach unten verlaufende Kanal ein kurzes Stück aus der Kavität zurücktritt, eine Ausführungsform, die ebenfalls durch normale formgebende Verfahren nicht möglich ist. Für die Optimierung des Kapillareffekts ist eine derartige Ausgestaltung jedoch wesentlich.

Zur weiteren Optimierung des Kapillareffekts ist es wünschenswert, dass die Kanäle bzw. die Kavitäten durch eine hydrophobe Schicht abgedeckt sind.

Diese hydrophobe Schicht wird gemäß Anspruch 4 derart erzeugt, dass zunächst eine Folie aus einer oder mehreren Schichten aus lichtaushärtendem Kunststoffmaterial generiert wird, wobei die letzte Schicht lediglich teilpolymerisiert wird. Die Polymerisation erfolgt bekanntermaßen durch Belichtung mit elektromagnetischen Wellen.

Die so erzeugte Folie wird mit der teilpolymerisierten Schicht auf den zuvor generierten Mikrofluidik-Chip aufgelegt und dann wird die bislang lediglich teilpolymerisierte Schicht durchpolymerisiert, so daß der Chip eine monolithische Struktur erhält.

Auf diese Weise kann auf Klebstoffe etc. verzichtet werden, die die feinen Kanäle beim Abdecken zusetzen können.

Um große Stückzahlen des in Rede stehenden Mikrofluidik-Chips erzeugen zu können, sieht Anspruch 5 vor, dass die Folie kontinuierlich zwischen mindestens einem Walzenpaar erzeugt wird, wobei das lichtaushärtende Material zwischen den beiden Walzen angeordnet ist, von denen eine die zur Aushärtung dienende Beleuchtungseinrichtung aufweist und die so erzeugte Abdeckschicht ebenfalls im kontinuierlichen Verfahren auf die

in großer Stückzahl erzeugten Mikrofluidik-Chips aufgelegt und durchpolymerisiert wird.

In der beigefügten Zeichnung ist im Ausschnitt und in stark vergrößerter Darstellung ein Mikrofluidik-Chip gezeigt, bei dem jedoch die Abdeckschicht weggelassen worden ist.

Der Chip weist eine zentrale Kavität 1 auf, die von einer ringförmigen Kavität 2 umgeben ist und durch die Wand 3 von dieser getrennt ist. Die ringförmige Kavität 2 weist sternförmig angeordnete Öffnungen 4 auf, die von Stegen 5 voneinander getrennt sind.

Vom Boden der zentralen Kavität 1 steigen senkrecht Kanäle 6 auf, die über die Stege 5 bis zu einer weiteren Kavität 7 geführt sind. Die Kavität 7 ist beispielsweise eine Reaktionskammer.

In dieser Kammer reagiert eine aus der zentralen Kavität 1 über die Kanäle 6 zugeführte Flüssigkeit mit beispielsweise einer Analyseflüssigkeit, die aus der ringförmigen Kavität 2 über Kanäle 8 zugeführt wird. Der Kanal 8 steigt vom Boden der ringförmigen Kavität 2 in der Wand dieser Kavität nach oben und wird dann kreuzungsfrei vom Kanal 6 zur Kavität 7 geführt.

Der Transport der Flüssigkeiten kommt durch die Kapillarwirkung des hydrophilen Materials, aus dem der Mikrofluidik-Chip besteht, zustande. Hierbei ist wesentlich, dass zum einen das nicht dargestellte Abdeckmaterial hydrophob ausgebildet ist und dass zum anderen die Kanten der Kanäle an den Stellen des Übergangs von der Vertikalen zur Horizontalen extrem scharf ausgebildet sind. Das betrifft zum einen die Kanten an denen die senkrecht aufsteigenden Kanäle 6 und 8 aus den jeweiligen Kavitäten 1 und 2 zur Chip-Oberfläche führen als auch die

Kanten, an denen diese senkrechten Kanäle auf dem Boden der jeweiligen Kavität auftreffen. An diesen Stellen sind die Kanäle ein Stück in die Wand hineingeführt und bilden hier einen spitzen Winkel mit der Bodenfläche.

Derartige Chips werden beispielsweise vom Hersteller in dem Ringraum 2 mit einer Analyseflüssigkeit gefüllt. Zur Untersuchung wird das zu untersuchende Material, beispielsweise Blut oder Bestandteile von Blut, mittels einer Pipette oder Spritze durch die hier nicht dargestellte Abdeckschicht in die zentrale Kavität 1 eingefüllt. Aufgrund der Kapillarkräfte gelangen dann die beiden Flüssigkeiten in die Kammer 7. Anhand der dort stattfindenden Reaktion können Aussagen über den zu untersuchenden Stoff gemacht werden.

Mikrofluidik-Chip**Patentansprüche**

1. Mikrofluidik-Chip für biologische, chemische und medizinische Analytik, in dem Kavitäten und diese Kavitäten miteinander verbindende, für die Analyse und Synthese benötigte Flüssigkeiten aufgrund des Kapillareffekts transportierende Kanäle angeordnet sind, wobei mindestens eine dieser Kavitäten eine Reaktionskammer ist, gekennzeichnet durch einen schichtweisen Aufbau aus lichtaushärtendem hydrophilen Kunststoffmaterial anhand eines 3- D-Schichtmodells und eine Abdeckschicht aus einem hydrophoben Material, wobei in dem aus hydrophilem Material aufgebauten Schichtkörper aus verschiedenen Kavitäten (1, 2) kommende, kreuzungsfrei verlaufende Kanäle (6, 8) in der mindestens einen Reaktionskammer (7) münden.
2. Mikrofluidik-Chip nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

daß in dem Chip eine zentrale, von der hydrophoben Schicht abgedeckte Kavität (1) generiert ist, die von einer ringförmig ausgebildeten Kavität (2) umgeben ist, die ebenfalls von der hydrophoben Schicht abgedeckte, durch Stege (5) voneinander getrennte Öffnungen (4) aufweist, von denen jeweils ein Kanal (8) zu einer der Öffnung zugeordneten Reaktionskammer (7), welche mit anderen sternförmig um die zentrale Kavität (1) und die Ringkavität (4) angeordnet ist, führt, während von der zentralen Kavität (1) in der Oberfläche der Stege (5) geführte, die Ringkavität (2) überbrückende Kanäle (6) zur jeweils zugeordneten Reaktionskammer (7) führen, wobei die von der Ringkavität (2) sowie von der zentralen Kavität (1) abgehenden Kanäle (6,8) in senkrecht in den Wandungen der Kavitäten (1,2) aufsteigende, zum Innenraum der Kavitäten (1,2) hin offene Rinnen übergehen.

3. Mikrofluid-Chip nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die senkrecht in den Wandungen angeordneten Kanäle (6,8) an ihrem kavitätsbodenseitigen Ende mit der Bodenfläche einen spitzen Winkel bilden.

4. Verfahren zur Herstellung der Abdeckschicht für einen Mikrofluidik-Chip gemäß den Ansprüchen 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß zunächst eine Folie aus einer oder mehreren Schichten aus lichtaushärtendem Kunststoffmaterial generiert wird, wobei die letzte Schicht lediglich teilpolymerisiert wird, wonach die so entstandene Folie mit der teilpolymerisierten Schicht auf den zuvor generierten Mikrofluidik-Chip aufgelegt wird und die bislang lediglich

teilpolymerisierte Schicht durchpolymerisiert wird, so daß der Chip eine monolithische Struktur erhält.

5. Verfahren nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Folie kontinuierlich zwischen mindestens einem Walzenpaar erzeugt wird, wobei das lichtaushärtende Material zwischen den beiden Walzen angeordnet ist, von denen eine die zur Aushärtung dienende Beleuchtungseinrichtung aufweist und die so erzeugte Abdeckschicht ebenfalls im kontinuierlichen Verfahren auf die in großer Stückzahl erzeugten Mikrofluidik-Chips aufgelegt und durchpolymerisiert wird.

